

Dlouhodobá imunomodulační léčba roztroušené sklerózy glatiramer acetátem – hodnocení bezpečnosti, účinku, adherence a perzistence k léčbě

MUDr. Olga Zapletalová

Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU

Glatiramer acetát je imunomodulační lék, který je dlouhodobě používán v léčbě roztroušené sklerózy ve fázi klinicky izolovaného syndromu a remitujícího/relabujícího průběhu. V etiopatogenezi roztroušené sklerózy jsou zahrnuty vrozené i získané heterogenní imunitní zánětlivé mechanismy a plíživé neurodegenerativní změny. Předpokládaný terapeutický efekt glatiramer acetátu je protizánětlivý a neuroprotektivní. Je schválen jako lék první linie v 57 zemích světa a jeho expozice je již více než 20 let nepřetržitého klinického používání a sledování. Při včasném zahájení léčby u klinicky izolovaného syndromu glatiramer acetát zpomalí nástup klinicky definitivní roztroušené sklerózy, u relabující formy redukuje roční průměr relapsů a má vliv na aktivitu nálezu na magnetické rezonanci. Nepůsobí imunosupresivně, nezvyšuje počet infekcí, nevyvolává tvorbu neutralizačních protilátek a má příznivý bezpečnostní profil. Každodenní subkutánní aplikace glatiramer acetátu 20 mg může vést v dlouhodobém průběhu ke kumulaci lokálních nežádoucích účinků. Nová forma glatiramer acetátu 40 mg/ml aplikovaná subkutánně třikrát týdně přináší nemocným úlevu od častých injekcí, snížení výskytu kožních nežádoucích účinků, a tím zlepšení životního komfortu a adherence k léčbě.

Klíčová slova: glatiramer acetát, roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, relabující remitující roztroušená skleróza, adherence, perzistence, EDSS-Expanded Disability Status Scale.

Glatiramer acetate: long-term immunomodulatory therapy in multiple sclerosis – safety, efficacy, adherence and persistence assesment

Glatiramer acetate, an immunomodulatory drug which has long been used in the treatment of multiple sclerosis in the phase of a clinically isolated syndrome and relapsing- remitting course. The etiopathogenesis of multiple sclerosis are included in both the innate and heterogeneous immune inflammatory mechanisms and creeping neurodegenerative changes. Expected therapeutic effect of Glatiramer acetate is an anti-inflammatory and neuroprotective. It is approved as first-line drug in 57 countries, and its exposure is over 20 years of continuous clinical use and monitoring. Its effect upon the early treatment of clinically isolated syndrome slows the onset of clinically definite multiple sclerosis with relapsing/remitting forms reduces annual average relapse rate, affects the activity of the findings on magnetic resonance imaging. It is not associated with immunosuppression, does not increase the number of infections, does not produce neutralizing antibodies and has a favorable safety profile. Daily application of 20mg / ml Glatiramer acetate brings in the long course of escalating local side effects. The new formula Glatiramer acetate 40mg / ml applied three times a week to patients brings significant reduction in unpleasant side effects, thereby improving life comfort and adherence to treatment.

Key words: glatiramer acetate, sclerosis multiplex, clinically isolated syndrome, relapsing/remitting multiple sclerosis, adherence, persistence, EDSS-Expanded Disability Status Scale.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je **autoimunitní**, zánětlivá, demyelinizační a neurodegenerativní

onemocnění. Etiopatogeneticky jde o heterogenní patologický proces, ve kterém se projevují vrozené i získané imunitní zánětlivé mechanismy. Imunitní

útok vede k destrukci myelinových obalů a formování primárních znaků sklerotické demyelinizační léze. Ložiska se vyznačují zánětem, demyelinizací,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Olga Zapletalová, olgazapletalova@centrum.cz

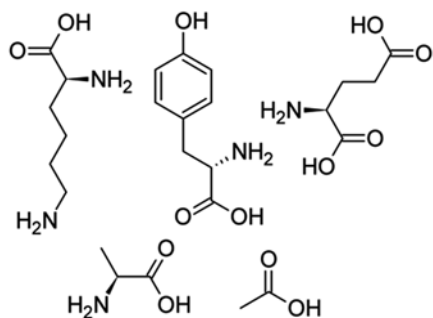
Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(2): 95–99

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2016

Obr. 1. Z wikipedie – chem. vzorec glatiramer acetátu



ztrátou oligodendrocytů a různým stupněm ztráty axonů. Jsou aktivovány astrocyty a další neuroelementy. Hojení ve svém důsledku vede ke vzniku gliální jizvy (Aharoni, 2014). Podle nálezu sklerotických ložisek, který popsal Jean-Martin Charcot, dostalo onemocnění název sclerosis multiplex. V publikaci Charcot M. „Histologie de la sclerose en plaques.1868” (Dutta et Trapp, 2014). Vznikají zánětlivé kaskády, jejichž hlavními aktéry jsou prozánětlivé autoagresivní T a B lymfocyty, a současně se rozvíjí imunitní reakce postihující všechny složky centrálního nervového systému (CNS) – neurony, axony, myelin a stejně tak neuroglii. Probíhají difuzní degenerativní pochody, které způsobují trvalé poškození elementů a snížení celkového objemu mozku i míchy (Stadelmann, 2011; Zapletalová, 2013). Onemocnění postihuje jedince s geneticky danými variantami reaktivity spolu s vlivem rizikových faktorů vnějšího prostředí, jako jsou hypovitaminóza D, virus Epstein-Barrové, kouření, kmenzální mikrobionta, typ životosprávy (Yadav et al., 2015) a další neznámá rizika.

Glatiramer acetát (GA) je dobře známý imunomodulační (DMD – disease modifying drugs) lék první linie, jehož užívání je celosvětově široce rozšířeno. **Lék je schválen a užíván v 57 zemích, pacienti jsou léčeni již více než 20 let a bylo vypočítáno, že jde souhrnně o expozici více než 2 miliard pacientů let** (Boster et al., 2015). Látka byla vyvinuta v 60. letech ve Weizmannově institutu věd v izraelském městě Rechovot. Při základním výzkumu syntetických polymerů a kopolymerů došlo k objevení glatiramer acetátu (Aharoni, 2014). Jde o syntetický analog myelinbazického proteinu (Sorensen, 2014). Má standardní kombinaci čtyř aminokyselin – glutaminu, lysinu, alaninu a tyrosinu v náhodném sledu, které tvoří polymer s průměrnou délkou 40–100 aminokyselin (Johnson, 2010; Lalive et al., 2011). Vzorec GA viz obrázek 1 (Wikipedia, navštíveno 5. 2. 2016). GA byl iniciál-

ně vyvinut, aby facilitoval indukci experimentální autoimunitní encefalitidy (EAE), ale místo indukce nemoci působil protektivně (Wiese, Suppiah et O’Doherty, 2014). Přestože je lék GA používán k léčbě RS více než 20 let, není mechanismus jeho účinku plně znám. Předpokládáný terapeutický efekt GA je imunomodulační – protizánětlivý a neuroprotektivní (Wiese, Suppiah et O’Doherty 2014; Racke, Lovett-Racke et Karandikar, 2010; McKeage, 2015). Vytváří se vazba mezi GA a MHC (major histocompatibility complex – hlavní histokompatibilní komplex) molekulou II. třídy na antigen prezentující buňku, což vede ke stimulaci Th2 subpopulace lymfocytů s produkcí protizánětlivých cytokinů a neuroprotektivního faktoru BDNF (brain derived neurotrophic factor). Th2 imunoregulační lymfocyty přestupují hematoencefalickou bariéru a v centrálním nervovém systému produkují protizánětlivé cytokiny a BDNF (Aharoni, 2014). Stimulací sekrece neurotrofních faktorů ochraňuje GA axony a přispívá k reparaci poškozených neuronů. Klinické studie prokázaly příznivý vliv na počet relapsů. GA redukuje jejich počet o 30%, snižuje počet lézí v mozku a aktivitu nemoci prokázanou při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) (Comi, Filippi et Wolinsky, 2001). GA nepůsobí imunosupresivně a zpomaluje progresi mozkové atrofie, což může být spojeno s unikátním protizánětlivým a neuroprotektivním mechanismem působení. Časná léčba GA u klinicky izolovaného syndromu oddaluje vznik klinicky definitivní RS. Léčba nevede k vyššímu výskytu infekcí a nevyvolává tvorbu neutralizačních protilátek (Boster et al., 2015). Lékové interakce GA s jinými látkami nebyly hodnoceny (Souhrn údajů o přípravku Copaxone, glatiramer acetát, 2014) a na základě jeho známých vlastností nelze klinicky významné lékové interakce předpokládat. Imunologická odpověď na očkování (např. protichřipkovou vakcínou) je u léčených pacientů proti zdravým subjektům snížena, je třeba počítat s možným snížením účinnosti očkování (Suchopár, Prokeš et Suchopár, 2015). Hepatotoxita nebo nefrototoxicita GA nebyla prokázána (Suchopár, Prokeš et Suchopár, 2015; Souhrn údajů o přípravku Copaxone, glatiramer acetát 2014). Široce rozšířené klinické používání GA je podporováno velkou databází studií popisujících jeho dlouhodobou bezpečnost a tolerabilitu. Ve studiích jsou uváděna bezpečnostní data dosahující sledování 3 až 20 let. V průběhu 19,±1,3 let léčby nebyla v nejnovějších analýzách nalezena nová bezpečnostní rizika. Sub-studie MR hodnotila také některé

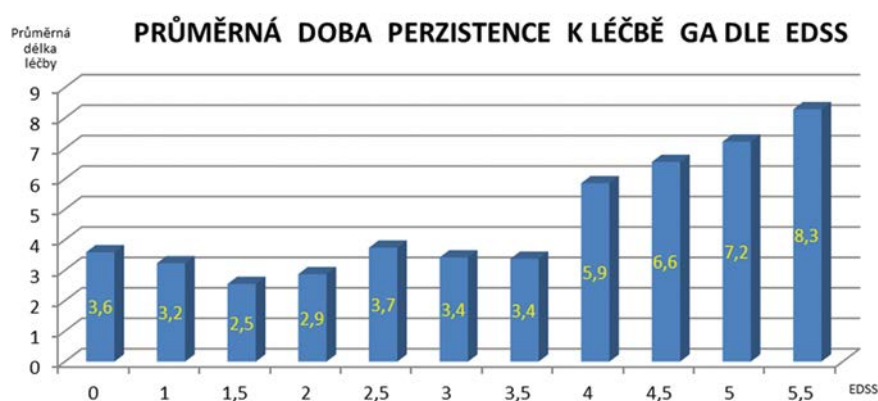
koreláty neurologického postižení – disability – jako je poměr koncentrací N-acetylaspartát/N-acetylaspartátglutamát, objem mozku, objem T1 lézí, objem šedé hmoty, T2 lézí, šířka mozkové kůry (Boster et al., 2015). Ve srovnávacích studiích byla sledována adherence k léku a tolerabilita. V části srovnávající GA s interferony beta (IFN β) je uvedeno, že signifikantně nižší počet ukončení léčby byl u pacientů, kteří aplikovali GA – 8,9% proti IFN-β 32,9% (p<0,0012). Jako hlavní důvod ukončení léčby byly uvedeny nežádoucí účinky nebo nedostatečná účinnost (Haas et Firzlaft, 2005). V retrospektivní studii RS léčby, která se věnovala perzistenci k jednotlivým DMD první linie, bylo hodnoceno kontinuální užívání léčby přes 3 roky. Ve studii bylo více než 35 000 pacientů s DMD léčbou. U skupiny s GA byla perzistence 81,2% proti 70,1% pro ty, kteří měli jiná DMD (Oleen-Burkey et al., 2014). Data o adherenci v jiné čerstvě analyzované studii byla jiná, nejvyšší adherenci měl intramuskulární IFN β-1a 69,4%, subkutánní IFN β 1a 63,8%, subkutánní IFNβ-1b 58,4% a GA 56,8% (Menzin et al., 2013). Otevřená extenze „US GA trial“ je nejdelší studie. Probíhá od roku 1991 a sleduje efekt pokračující monoterapie u pacientů s relaps remitující RS (RRRS). Analýza klinického sledování „GA long-term follow up“ (19,3±1,3 let léčby) přináší tyto výsledky: roční poměr přerušené léčby byl 3,4%, 68% ukončení v průběhu 20 let. Zlepšená účinnost včetně redukce průměru atak byla reportována ve studii COPTIMIZE u pacientů, kteří byli převedeni z léčby jinými DMD na GA kvůli nesnášenlivosti, nežádoucím projevům (AE-adverse events) 44,8% nebo nedostatku účinnosti 53,6% (Ziemsens et al., 2014). Před studií většina pacientů používala IFN-β. Při následném sledování po 2 letech byl roční poměr relapsů u pacientů převedených na GA redukován průměrně o 0,54 (p<0,0001). Během studie byla léčba GA pro AE ukončena u 4,6% pacientů (Boster et al., 2015).

Dlouhodobá perzistence k léčbě je pro úspěch léčby podstatná. Perzistenci definujeme jako čas k přerušení léčby. Délka perzistence byla sledovaná v kanadské studii, která srovnávala dospělé pacienty léčené GA nebo IFN β-a/1b v období od prvního ledna 1996 do července 2011. Byl počítán počet dnů mezi zahájením a přerušením léčby. Období bez léčby delší než 90 dnů bylo považováno za přerušení léčby. Následné sledování (follow-up) pokračovalo do prvního února 2014. Doba k přerušení počátečního a později předepsaného DMD léku byla analyzována Kaplan-Meier analy-

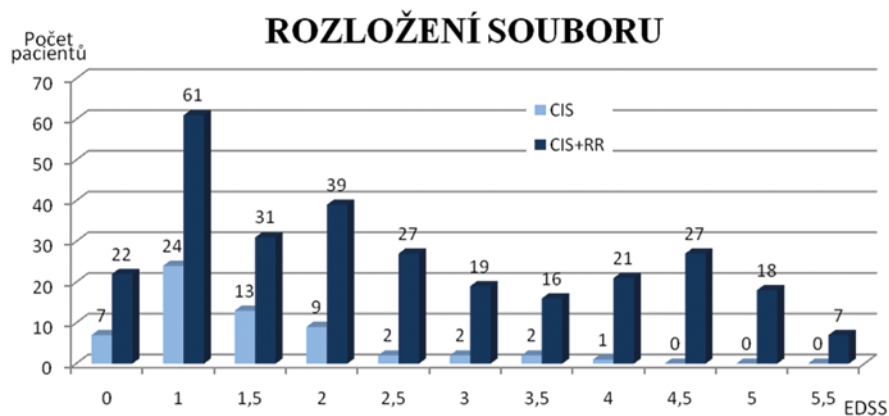
Graf 1. Počet pacientů léčených GA v jednotlivých skupinách EDSS



Graf 2. Průměrná doba perzistence v jednotlivých stupních EDSS



Graf 3. Ukazuje podíl CIS pacientů v jednotlivých stupních EDSS



zou. Celkem bylo 1 471 pacientů, 906 z nich byli primárně na GA a 565 aplikovalo IFN β . Následně bylo sledováno 87% nemocných, jelikož 29 (2%) odstoupilo a 160 (11%) léčených se odstěhovalo. Průměrný čas do přerušení některého z aplikovaných léků byl 11,1 let. Průměrná doba ukončení léku, kterým byl pacient léčen na začátku byla 8,6 let. Pacienti, kteří prvotně aplikovali IFN- β , ukončili léčbu dříve – průměr 7,3 let než ti nemocní, kteří od začátku používali GA – průměrná doba 9,2 let. 610 pacientů z celkového počtu opustilo injekční léčbu. Z nich 331 (54%) se přesunulo na orální terapii, na léčbu druhé linie nebo obnovilo léčbu

po 90 dnech. Perzistence k injekční léčbě GA byla z dlouhodobého pohledu vysoká a také většina pacientů, kteří léčbu z různých důvodů přerušili, v léčbě GA pokračovali (Zhornitsky et al., 2015). Klinická studie XPERIENCIA-5 je retrospektivní multicentrická kohortová studie, jejímž primárním cílem bylo posoudit dlouhodobou klinickou účinnost léčby GA ve smyslu absence progresu neurologického postižení-disability po dobu nejméně 5 let. Více než 85% pacientů zůstalo bez progresu onemocnění po dobu jednoho roku až do devíti let a u 75,2% byla popsána dlouhodobá klinická účinnost se zpomalením nárůstu neurologického

postižení a z toho plynoucí schopnost zachované chůze bez opory (Talábová, 2015).

Glatiramer acetát byl vyvinut ke každodenní aplikaci 20 mg podkožně, což přináší vyšší výskyt nežádoucích kožních reakcí a snižuje adherenci k této jinak bezpečné léčbě (Caporro, Disanto et al., 2014). Mnoho dlouhodobých studií se zabývalo účinností a tolerabilitou vyšší koncentrace GA v režimu aplikace 3x týdně. Studie GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration) sledovala pacienty s RRRS. GA 40 mg byl aplikován 3x týdně proti placebo 12 měsíců. Primární cíl byl zjistit celkový počet potvrzených relapsů a při sekundární analýze byly hodnoceny výsledky vyšetření MR mozku. Byl sledován objem T2 lézí u obou skupin. Průměrný počet relapsů byl signifikantně nižší u léčených pacientů než v placebo skupině. Roční průměr relapsů byl redukován na 34% ($p < 0,0001$). Roční průměr těžkých relapsů byl také u pacientů s aktivní studijní léčbou signifikantně nižší. V průběhu studie byl u léčených subjektů výrazně delší čas k prvnímu relapsu. Mimoto skupina pacientů bez relapsů proti placebo byla signifikantně vyšší – v číslech 77,0% proti 65,5% ($p < 0,0001$). Progrese EDSS (Expanded Disability Status Scale) byla podobná u obou skupin. Po 12 měsících byli pacienti z placebo skupiny přeřazeni na aplikaci GA 40 mg. Byla srovnávána skupina s časným začátkem léčby (počet 716) a část subjektů, která začínala aktivní léčbu až po roce (počet 325). Po dalších 2 letech (od zahájení studie 36 měsíců) byl roční průměr relapsů významně nižší u časného začátku léčby (0,23 proti 0,30; $p = 0,0052$). Také výsledky MR byly příznivé. V GA skupině došlo k 45% redukcí kumulativního počtu gadolinem enhancujících (zvýrazněných) lézí a 35% redukcí kumulativního počtu nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí. Objem mozku se během 12 měsíců u obou skupin zásadně nezměnil (McKeag, 2015). Výsledky studie GALA – III fáze u RRRS prokázaly, že GA 40 mg aplikovaný 3x týdně redukuje roční počet relapsů a při nepřímém srovnání s GA 20 mg denně má stejné výsledky. Adherence ke standardní aplikaci GA 20 mg/ml denně může být problematická a může klesat adekvátně s počtem injekcí během dlouhodobé léčby vzhledem k vyššímu počtu lokálních reakcí (Caporro et al., 2014). Údaje z fáze III b studie GLACIER – Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience – otevřená, randomizovaná, bezpečnostní studie GA 40 mg/ml třikrát týdně versus GA 20 mg/ml jedenkrát denně u subjektů s RRRS ukazují, že aplikace 3x týdně redukuje riziko

všech vedlejších reakcí o 50 % a o 60 % středně závažných nebo závažných nežádoucích účinků. Což bylo spojené s prokázanou výhodou a komfortem pro pacienty (McKeag, 2015; Peterka, 2015).

V České republice je léčba GA je indikována pro klinicky izolovaný syndrom (CIS – clinically isolated syndrome) nebo RRRS onemocnění dle platných kritérií pro DMD léčbu první linie. CIS pacienty bylo možno indikovat k léčbě GA od roku 2009, první RRRS pacienti dostali léčbu GA v roce 1999. V případě zvýšené aktivity nemoci (2 a více relapsů za rok) dochází k eskalaci léčby změnou na DMD léky druhé linie. Při přechodu do sekundárně progredientního průběhu RS je indikováno ukončení DMD léčby.

Zhodnocení tolerance a perzistence u vlastního souboru nemocných léčených glatirameracetátem

V Centru pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy FN Ostrava je v současné době léčeno 315 nemocných léčených GA. Byla provedena analýza délky léčby GA u 285 pacientů ve vztahu k tíži neurologického postižení vyjádřeného hodnocením podle Kurtzkeho škály EDSS Trvání léčby bylo jeden rok až 15 let (1999–2015), průměrná doba léčby GA 4,6 let. Zaměřili jsme se na vývoj EDSS v závislosti na čase a hodnotili perzistenci k léčbě GA. Od roku

1999 do 2009 bylo možné k léčbě zařadit jen pacienty s klinicky definitivní RRRS po 2 relapsech za rok anebo 3 relapsech za 2 roky. V tomto období k léčbě nastupovali nemocní s již prokázanou klinickou aktivitou, často po několikaletém období s četnými atakami a současně již s vyšším EDSS (maximálně do 4,5 stupně dle kritérií). Tato část spektra dle EDSS má současně i nejdelší perzistenci viz grafy 1 a 2. Od roku 2009 byl registrován GA pro léčbu CIS, a proto ve skupinách EDSS 0–3,5 mají tyto časné léčení pacienti významný podíl (graf 3). Lze rozdělit nemocné do skupin podle škály EDSS. V nejnižších stupních 0–2 je průměrná doba perzistence 3,1, EDSS 2,5–4,0 se rovná délce léčení v průměru 4,1 let a pacienti s EDSS 4,5–5,5 se léčí průměrně 7,4 let. Tam patří i ženy léčené GA od roku 1999, to znamená 16 roků. Během dlouhodobého léčení nedošlo u těchto pacientů k nutnosti eskalovat léčbu (2 ataky/rok) ani ke zhoršení EDSS o I stupeň a více za jeden rok a také se průběh onemocnění nezměnil na sekundárně progredientní typ (kritéria ukončení léčby DMD). Léčba byla dobře tolerována, nemocní neměli doposud zásadní nežádoucí účinky, které by vyvolaly změnu terapie. Od září 2015 je možná aplikace GA 40 mg 3x týdně. Přes dobrou adherenci i dlouhodobou perzistenci ke GA 20 mg 1x denně větší část pacientů ráda uvítala novou formu GA 40 mg s dávkováním 3x týdně. Výsledky našeho souboru jsou v souladu

s publikovanými daty z dlouhodobého sledování pacientů léčených GA.

Závěr

Glatiramer acetát je imunomodulační lék, který je užíván více než 20 let k léčbě roztroušené sklerózy v období klinicky izolovaného syndromu i relaps-remitentního průběhu RS jako lék první linie. Má unikátní mechanismus účinku, který lze definovat jako protizánětlivý a neuroprotektivní. Jsou publikována data z dlouhodobých sledování, kde je GA hodnocen jako bezpečný a dobře tolerovaný lék a jeho účinnost se projevuje v redukci počtu relapsů, prodloužení doby k prvnímu relapsu v době sledování, zpomalením nárůstu neurologického deficitu a ovlivnění nálezu na MR. Naše skupina pacientů léčená GA v soulase s výše uvedenými daty, potvrzuje dobrou toleranci, adherenci a perzistenci k léčbě GA a dlouhodobou bezpečnost léku. Každodenní podkožní aplikace GA 20 mg/ml přináší často nepříjemné nežádoucí lokální účinky, které se mohou kumulovat délkou léčby. Nová forma léku GA 40 mg/ml aplikovaného 3x týdně snižuje výskyt těchto nežádoucích účinků, zlepšuje adherenci i perzistenci k léčbě GA a pacientům přináší větší léčebný komfort.

Děkuji MUC Mariánovi Sznapkovi za pomoc při sběru dat.

LITERATURA

- Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination – the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 54: 81–92.
- Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 575–586.
- Caporrio M, Disanto G, Gobbi C, Zecca Ch. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of standard dose, and new high-dose low frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Preference and Adherence* 2014; 8: 1123–1134.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol* 2001; 49: 290–297.
- CopaxonSPCe 20 mg/ml: S – Souhrn údajů o přípravku [online]. SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv, © 2010 [vid. 2016–02–10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules-medication/detail.php?code=0105385&tab=texts>.
- Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 271–278.
- Glatiramer acetát: Chemická struktura glatiramer acetátu. In: Wikipedie: otevřená encyklopedie [online]. Wikimedia Foundation, 2003. Stránka byla naposledy editována 24. 3. 2013 v 11:53. [vid. 2016–02–10]. Česká verze. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Glatiramer_acet%C3%A1t#/media/File:Glatiramer_acetate.png
- Haas J, Firzlaß M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments – a retrospective open label study in 308 RRRS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol* 2005; 12: 425–431.
- Johnson KP. Risks vs benefits of glatiramer acetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 153–172.
- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, Weber MS. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011; 25: 401–414.
- Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: S24–40.
- McKeage K. Glatiramer acetate 40mg/mL in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review. *CNS Drugs* 2015; 29: 425–432.
- Oleen-Burkey M, Cyhaniuk A, Swallow E. Retrospective US database analysis of persistence with glatiramer acetate vs. Available disease-modifying therapies for multiple sclerosis: 2001–2010. *BMC Neurol* 2014; 14: 11.
- Peterka M. Glatirameracetát: nový obzor. *Remedia* 2015; 25: 239–242.
- Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: S25–30.
- Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 246–259.
- Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 224–229.
- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O. Přehled lékových interakcí specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Remedia* 2015; 25: 159–169.
- Talábová M. Dlouhodobá účinnost glatiramer acetátu v podmínkách klinické praxe: klinická studie XPERIENCIA-5. *Remedia* 2015; 25: 302–306.
- Wiese MD, Suppiah V, O'Doherty C. Metabolic and safety issues for multiple sclerosis pharmacotherapy – opportunities for personalised medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1145–1159.
- Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 206–219.
- Zapletalová O. Atrofie mozku u roztroušené sklerózy a možnosti medikamentózního ovlivnění. *Remedia* 2013; 23: 334–341.
- Zhornitsky S, Greenfield J, Koch MW, Patten SB, Harris C, Wall W, Alikhani K, Burton J, Busche K, Costello F, Davenport JW, Jarvis SE, Lavarato D, Parnal H, Patry DG, Yeung M, Metz LM. Long-term persistence with injectable therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-year observational cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0123824.
- Ziemssen T, Bajenaru OA, Carrá A, de Klippel N, de Sá JC, Edland A, Frederiksen JL, Heinzel O, Karageorgiou KE, Lander Delgado RH, Landtblom AM, Macías Islas MA, Tubridy N, Gilgun-Sherki Y. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *J Neurol* 2014; 261: 2101–2111.